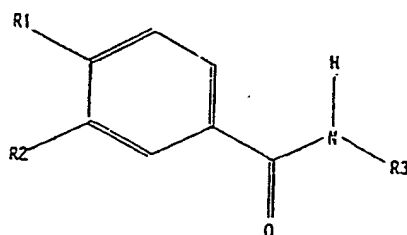




PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 213/75, A61K 31/44, C07C 235/56, A61K 31/165		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/01338
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Januar 1995 (12.01.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02169		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1994 (02.07.94)			
(30) Prioritätsdaten: 1996/93-9 2. Juli 1993 (02.07.93) CH		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH (DE/DE); Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): FLOCK- ERZL, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Al- lensbach (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Hoheneg- gstrasse 102, D-78464 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). KILIAN, Ulrich; Am Dachsberg 18, D-78479 Reichenau (DE). WOLF, Horst, P., O.; Im Tal 17, D-78476 Allensbach (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMSCHLER, Hermann (DE/DE); Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE).			

(54) Title: FLUOROALKOXY-SUBSTITUTED BENZAMIDES AND THEIR USE AS CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODI-
ESTERASE INHIBITORS(54) Bezeichnung: FLUORALKOXY SUBSTITUIERTE BENZAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS ZYKLISCH-NUKLEOTID
PHOSPHODIESTERASE-INHIBITOREN

(57) Abstract

Compounds of formula (I), in which one of the substituents R1 or R2 stands for hydrogen, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkylmethoxy, benzyloxy or totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and the other stands for totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and R3 stands for phenyl, pyridyl, R31, R32 and R33- substituted phenyl or R34, R35, R36 and R37- substituted pyridyl, in which R31 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyloxy, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino or 1-4C-alkylcarbonylamino; R32 stands for hydrogen, hydroxy, halogen, amino, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R33 stands for hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R34 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl or amino; R35 stands for hydrogen, halogen, amino or 1-4C-alkyl; R36 stands for hydrogen or halogen; and R37 stands for hydrogen or halogen. These compounds constitute new effective bronchotherapeutic drugs.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyl oxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-Alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino, R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy, R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy, R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino, R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl, R36 Wasserstoff oder Halogen und R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

FLUORALKOXY SUBSTITUIERTE BENZAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS ZYKLISCH-NUKLEOTID-PHOSPHODIESTERASE-INHIBITOREN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue fluoralkoxysubstituierte Benzamide, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In der internationalen Patentanmeldung W092/12961 werden Benzamide mit PDE-hemmenden Eigenschaften beschrieben. - In der internationalen Patentanmeldung W093/25517 werden trisubstituierte Phenylderivate als selektive PDE-IV-Hemmer offenbart. - In der internationalen Patentanmeldung W094/02465 werden Inhibitoren der c-AMP Phosphodiesterase und des TNF beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß sich die nachfolgend näher beschriebenen Benzamide, die sich von den vorveröffentlichten Verbindungen insbesondere durch die Fluoralkoxysubstitution in 3- bzw. 4-Position am Benzamid unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

- R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,
- R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
- R36 Wasserstoff oder Halogen und
- R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

- R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
- R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,
- R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
- R36 Wasserstoff oder Halogen und
- R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze, wobei solche Verbindungen ausgeschlossen sind, in denen R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und R2 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin entweder

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 Methoxy,

oder

R1 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy, oder

R1 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy und

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, oder

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,

R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

1-6C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neohexyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$) und der Ethoxycarbonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest ($\text{CH}_3\text{CO}-$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonylreste. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$) genannt.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino- und der Diethylaminorest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylamidorest ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$) genannt.

Als beispielhafte, durch R31, R32 und R33 substituierte Phenylreste seien die Reste 2-Acetylphenyl, 2-Aminophenyl, 2-Bromphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Diethylamino-2-methylphenyl, 4-Brom-2-trifluormethylphenyl, 2-Carboxy-5-chlorphenyl, 3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl, 2-Brom-4-carboxy-5-hydroxyphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2,6-Dibromphenyl, 2-Cyanphenyl, 4-Cyan-2-fluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-Dimethylaminophenyl, 2-Methylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2,6-Dichlor-4-methoxyphenyl, 2,6-Dichlor-4-cyanphenyl, 2,6-Dichlor-4-aminophenyl, 2,6-Dichlor-4-methoxycarbonylphenyl, 4-Acetylamino-2,6-dichlorphenyl und 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl genannt.

Als beispielhafte, durch R34, R35, R36 und R37 substituierte Pyridylreste seien die Reste 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 2,6-Diaminopyrid-3-yl, 4-Aminopyrid-3-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 4-Methylpyrid-2-yl, 5-Hydroxypyrid-2-yl, 4-Chlorpyrid-3-yl, 3-Chlorpyrid-2-yl, 3-Chlorpyrid-4-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl, 3,5-Di-

brompyrid-2-yl, 3,5-Dibrompyrid-4-yl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 2,6-Dichlorpyrid-3-yl, 3,5-Dimethylpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl und 2,3,5-Trifluorpyrid-4-yl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze aber insbesondere alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen vor allem auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer der Substituenten R1 und R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung a sind solche, in denen

einer der Substituenten R1 und R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze, wobei solche Verbindungen ausgeschlossen sind, in denen R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung b sind solche, in denen entweder

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 Methoxy,

oder

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy,
oder

R1 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy und

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy,
oder

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und

R2 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet

und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonderes hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer der Substituenten R1 und R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonderes hervorzuhebende Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung a sind solche, in denen

- 1) einer der Substituenten R1 und R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
- R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze wobei solche Verbindungen ausgeschlossen sind, in denen R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet.

Besonderes hervorzuhebende Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung b sind solche, in denen entweder

- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und
R2 Methoxy,

oder

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und
R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy,

oder

- R1 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy und
R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy,

oder

- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy und
R2 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet und
R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-

yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind einerseits solche, in denen

R1 Difluormethoxy,

R2 Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Isobutoxy, Cyclopentyloxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Difluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind andererseits solche, in denen

R1 Methoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Cyclopropylmethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy,

R2 Difluormethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung a sind einerseits solche, in denen

R1 Difluormethoxy,

R2 Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Isobutoxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Difluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung a sind andererseits solche, in denen

R1 Methoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Cyclopropylmethoxy oder 2,2,2-Trifluor-ethoxy,
R2 Difluormethoxy und
R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung b sind einerseits solche, in denen

R1 Difluormethoxy,
R2 Methoxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy oder Difluormethoxy und
R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I der Ausgestaltung b sind andererseits solche, in denen

- R1 Methoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Cyclopropylmethoxy oder 2,2,2-Trifluor-ethoxy,
- R2 Difluormethoxy und
- R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, sowie der N-Oxide der Pyridine und deren Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Aminen $R3-NH_2$ umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze und/oder erhaltene Pyridine in die N-Oxide und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Welche Abgangsgruppen X geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Säurehalogeniden der Formel II ($X=Cl$ oder Br) ausgegangen. Im übrigen erfolgt die Umsetzung beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, oder auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. so, wie in der internationalen Patentanmeldung WO 92/12961 beschrieben).

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Verbindungen der Formel II und die Amine R_3-NH_2 sind bekannt, oder sie können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Ausgangsverbindungen können auf analoge Weise wie in den Beispielen beschrieben hergestellt werden.

BeispieleEndprodukte

1. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid
6,0 g 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzoesäure werden in 40 ml Toluol mit 19,6 g Thionylchlorid solange am Rückfluß gekocht, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand in ca. 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird in eine Suspension - hergestellt aus 4,9 g 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 2,0 g Natriumhydrid (80-%ig in Mineralöl) in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran - unter Rühren und Kühlen auf 15-20°C eingetropft. Nach einstündigem Rühren wird die Reaktionsmischung mit 1 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert, die Toluol/Tetrahydrofuran-Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch 2 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol kristallisiert. Ausbeute 5,8 g (58,6 % d.Th.) der Titelverbindung vom Fp. 170°C.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Benzoessäuren mit 4-Amino-3,5-dichlorpyridin, 4-Amino-3,5-dichlor-2,6-difluorpyridin, 2,6-Dichloranilin, 2,6-Dimethylanilin, 3-Amino-2-chlorpyridin, 2-Amino-3,5-dibrompyridin, 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorpyridin, 2,4,6-Trifluoranilin, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylanilin, 2,6-Difluoranilin, 2-Bromanilin, 2-Chlor-6-methylanilin, 2-Methylanilin, 4-Amino-3-chlor-2,5,6-trifluorpyridin bzw. 2-Amino-3-methylpyridin analog Beispiel 1 die nachfolgend beschriebenen Endprodukte:

2. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3,4-bis-difluormethoxybenzamid (Fp.: 134°C)
3. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclobutylmethoxy-4-difluormethoxybenzamid (Fp.: 155°C)
4. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopentylloxy-4-difluormethoxybenzamid (Fp.: 128,5-129°C)

5. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzamid (Fp.: 158°C)
6. N-(3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 218°C)
7. N-(2,6-Dichlorphenyl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 164°C)
8. N-(2,6-Dimethylphenyl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 164°C)
9. N-(2-Chlorpyrid-3-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 165°C)
10. N-(3,5-Dibrompyrid-2-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 143°C)
11. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 178°C)
12. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-propoxybenzamid (Fp.: 159°C)
13. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-ethoxy-4-difluormethoxybenzamid (Fp.: 134°C)
14. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-benzyloxy-3-difluormethoxybenzamid (Fp.: 152°C)
15. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-butoxy-3-difluormethoxybenzamid (Fp.: 146°C)
16. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-cyclopropylmethoxy-3-difluormethoxybenzamid (Fp.: 159°C)
17. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)benzamid (Fp.: 99,5°C)

18. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)-benzamid (Fp.: 147°C)
19. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)benzamid (Fp.: 153°C)
20. N-(2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 146°C)
21. N-(2,4,6-Trifluorphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 145°C)
22. N-(2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 176°C)
23. N-(2,6-Dichlorphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 186°C)
24. N-(2,6-Difluorphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 139°C)
25. N-(2,6-Dimethylphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 143°C)
26. N-(2-Bromphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 121°C)
27. N-(2-Chlor-6-methylphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 144°C)
28. N-(2-Chlorpyrid-3-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 137,5°C)
29. N-(2-Methylphenyl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 125°C)
30. N-(3,5-Dibrompyrid-2-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 141°C)
31. N-(3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 174°C)

32. N-(3-Chlor-2,5,6-trifluoropyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 141°C)

33. N-(3-Methylpyrid-2-yl)-4-difluormethoxy-3-methoxybenzamid (Fp.: 96°C)

Ausgangsverbindungen

A. 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzoesäure

Zu einer Mischung von 10,0 g 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzaldehyd, 6,5 g Amidoschwefelsäure und 50 ml Eisessig werden unter ständigem Rühren eine Lösung von 7,3 g 80-%igem Natriumchlorit in 15 ml Wasser getropft. Durch Kühlung mit Eiswasser wird die Innentemperatur zwischen 30 und 35°C gehalten. Nach beendetem Zutropfen wird noch 1 h gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt. Die ausgefallene 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzoesäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Acetonitril/Petrolether (Sdp. 40°) 2/8 kristallisiert. Ausbeute 7,1 g; Fp. 170°C.

In analoger Weise erhält man die folgenden Benzoesäuren:

- 3,4-Bis-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 104,5°C)
- 3-Cyclobutylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 132°C)
- 3-Cyclopentylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 125,5°C)
- 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 118-118,5°C)
- 3-Ethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 157°C)
- 4-Difluormethoxy-3-(1-methyl)ethoxybenzoesäure (Fp.: 93°C)
- 4-Difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)benzoesäure (Fp.: 109°C)
- 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzoesäure (Fp.: 178°C)
- 3-Difluormethoxy-4-propoxybenzoesäure (Fp.: 148°C)
- 4-Benzoyloxy-3-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 169°C)
- 4-Butoxy-3-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 136°C)
- 4-Cyclopropylmethoxy-3-difluormethoxybenzoesäure (Fp.: 150°C)

B. 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzaldehyd

In eine Mischung von 200 g Vanillin, 6,7 g Benzyltrimethylammoniumchlorid, 314 g 50-%iger Natronlauge und 2 Liter Dioxan wird unter starkem Rühren ca. 2 h Chlordifluormethan eingeleitet. Anschließend wird die Mischung zwischen Eiswasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase 2-mal mit Ethylacetat ausgerührt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Vanillin wird das Öl an neutralem Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Nach dem Eindampfen des Eluats erhält man 249 g 4-Difluormethoxy-3-methoxybenzaldehyd als Öl.

In analoger Weise erhält man die folgenden Benzaldehyde:

- 3-Cyclobutylmethoxy-4-difluormethoxybenzaldehyd (Fp.: 46°C)
- 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)
- 4-Difluormethoxy-3-(1-methyl)ethoxybenzaldehyd (Öl)
- 4-Difluormethoxy-3-(2,2,2-trifluorethoxy)benzaldehyd (Öl)
- 3,4-Bis-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)
- 3-Cyclopentylloxy-4-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)
- 3-Ethoxy-4-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)
- 4-Difluormethoxy-3-(2-methylpropoxy)benzaldehyd (Öl)
- 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd (Fp.: 41°C)
- 3-Difluormethoxy-4-propoxybenzaldehyd (Öl)
- 4-Benzyloxy-3-difluormethoxybenzaldehyd (Fp.: 52-52,5°C)
- 4-Butoxy-3-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)
- 4-Cyclopropylmethoxy-3-difluormethoxybenzaldehyd (Öl)

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung), andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darm, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine IL-1 bis IL-12, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immun-

systems (AIDS), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock; Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in

Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 0,5 mg/kg. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie liegt zwischen 0,05 und 2 mg pro Tag.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminol-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)).

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca_i . Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle 1

Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	-log IC ₅₀
1	8,64
2	8,42
3	8,74
5	9,18

2. Beeinflussung von Dyspnoe und Migration proinflammatorischer (immunkompetenter) Zellen aus den Blutgefäßen in das Atemwegslumen nach allergischer Reaktion von wachen Meerschweinchen

Unter dem Einfluß allergischer, inflammatorischer Reaktionen erscheinen immunkompetente Blutzellen (Leukozyten) in den Atemwegslumina. Diese patholo-

gische Migration kann sich selbst unterhalten, d.h. zu chronischen Veränderungen führen, und spielt als Pathomechanismus von chronischer Atemwegsobstruktion (des Asthmas), aber auch von allergischer Rhinitis und/oder Conjunctivitis eine wesentliche Rolle. Die Hemmung der Migration durch Pharmaka stellt ein wichtiges therapeutisches Prinzip dar und ist ein Maß für anti-allergische bzw. antiinflammatorische Wirkungen.

Die eingesetzte, tierexperimentelle Methodik zur Messung der akuten Auswirkung einer allergischen Reaktion auf die Atmung und der Zellmigration selbst folgt im wesentlichen den Beschreibungen von P.A. Hutson et al. (Am. Rev. Respir. Dis., 137, 548, 1988) und J.P. Tarayre et al. (J. Pharmacol. Meth., 23, 13, 1990) sowie R. Beume et al. (Atemw. Lungenkrkh., 11, 324, 1985).

Ein definiertes Meerschweinchen-Kollektiv wird intraperitoneal gegen Ovalbumin ($20 \mu\text{g} + 20 \text{ mg Al(OH)}_3$) sensibilisiert. 14 Tage später werden die Tiere in den Versuchs genommen:

- 1 h Behandlung per os,

0 h Provokation der allergischen Reaktion, thorakographisch Latenzzeitmessung bis Eintritt der Dyspnoe, Nicht-Eintritt = Schutzwirkung.

+ 1 h Behandlung per os,

+ 24 h Narkose und bronchoalveoläre Lavage: Bestimmung der Gesamtzellzahl, Auszählen des Differential-Zellbildes in der Lavage, Bestimmung des Proteingehaltes im zellfreien Überstand der Lavage.

Als Kontrolle dient je 1 Stichprobe sensibilisierter Tiere: Placebo-Behandlung + Scheinprovokation oder Placebo-Behandlung + Provokation.

Die Verbindung des Beispiel 1 (= Verbindung 1), $30 \mu\text{mol/kg p.o.}$, wirkt auf die Parameter dieser Versuchsanordnung (Relation) wie folgt:

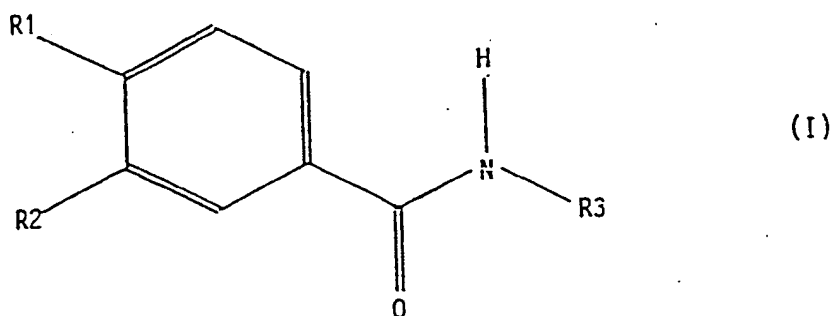
	Placebo + Scheinprov.	Placebo + Provokation	Verbindung 1 + Provokation
N, davon geschützt	15 15	13 2	14 8
Gesamt-Leukozyten ($\times 10^6/10 \text{ ml}$)			
Median	2,2 (1)	9,8 (4,5)	2,5 (1,1)
Min.-Max.	1,1-3,8	1,0-21,4	1,5-4,2
Neutrophile Granulozyten ($\times 10^6/10 \text{ ml}$)			
Median	0,04 (1)	0,44 (11)	0,0 (0)
Min.-Max.	0,01-0,1	0,01-1,1	0,0-0,08
Eosinophile Granulozyten ($\times 10^6/10 \text{ ml}$)			
Median	0,8 (1)	5,8 (7,3)	1,2 (1,5)
Min.-Max.	0,4-1,8	0,3-14,5	0,6-2,5
Makrophagen ($\times 10^6/10 \text{ ml}$)			
Median	1,5 (1)	3,2 (2,1)	1,2 (0,8)
Min.-Max.	0,8-2,3	0,7-6,2	0,9-2,3
Proteingehalt (mg/10 ml)			
Median	3,7 (1)	8,8 (2,4)	4,1 (1,1)
Min.-Max.	2,3-4,9	3,4-22,0	2,6-11,0

Kein Tier reagiert auf die Scheinprovokation, 2 Tiere entwickeln trotz Provokation mit Ovalbumin keine Dyspnoe = spontan geschützt, unter Substanz reagieren 8 Tiere nicht = geschützt.

Die Provokation, d.h. die Auslösung einer allergischen Reaktion, erhöht den Durchtritt von Zellen und Protein deutlich, wenn auch mit großer Streuung. Verbindung 1 hemmt diese Durchtritte auf Basiswerte (Placebo + Scheinprovokation).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
 R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,

R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
worin

- R1 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
- R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
- R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,
- R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
- R36 Wasserstoff oder Halogen und
- R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
worin

- R1 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy bedeutet, und
- R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
- R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

- R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder Amino,
R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
R36 Wasserstoff oder Halogen und
R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
worin

- R1 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet,
R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkyl-carbonyl, 1-4C-Alkyl-carbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkyl-carbonylamino,
R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder Amino,
R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
R36 Wasserstoff oder Halogen und
R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
worin

- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,
R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,
R36 Wasserstoff oder Halogen und
R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
worin

- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet, und
R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,
R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder Amino,

R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxy-carbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxy-carbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet,

R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R35 Wasserstoff oder Halogen,
R36 Wasserstoff oder Halogen und
R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet, und
R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei
R31 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
R32 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
R34 Halogen oder 1-4C-Alkyl,
R35 Wasserstoff oder Halogen,
R36 Wasserstoff oder Halogen und
R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

12. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

13. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes Methoxy bedeutet, und
 - R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.
14. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet,
 - R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
 - R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.
15. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R2 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und
 - R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

16. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder Benzyloxy bedeutet, und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

17. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Difluormethoxy,

R2 Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Isobutoxy, Cyclopentyloxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Difluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

18. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Difluormethoxy,

R2 Methoxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy oder Difluormethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl,

2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

19. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Cyclopropylmethoxy oder 2,2,2-Trifluoroethoxy,

R2 Difluormethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

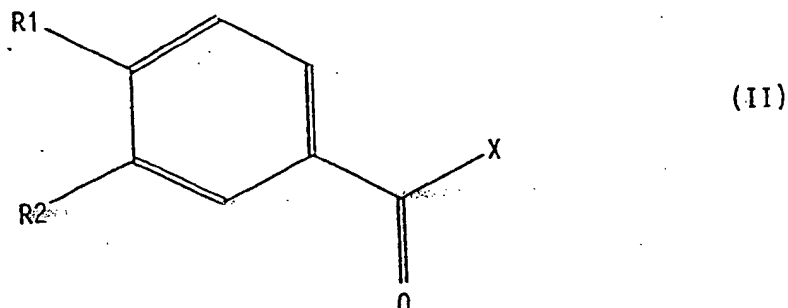
20. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Difluormethoxy,

R2 Cyclopropylmethoxy und

R3 2-Bromphenyl, 2,6-Dichlor-4-ethoxycarbonylphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Cyano-2-fluorphenyl, 2,4,6-Trifluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorpyrid-4-yl, 3-Methylpyrid-2-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 3,5-Dibrompyrid-2-yl, 2,3,5,6-Tetrafluorpyrid-4-yl, 3-Chlor-2,5,6-trifluorpyrid-4-yl, 3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl oder 2,6-Dichlorpyrid-3-yl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

21. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, sowie der N-Oxide der Pyridine und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



in denen R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Aminen R_3-NH_2 umgesetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze und/oder erhaltene Pyridine in die N-Oxide und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

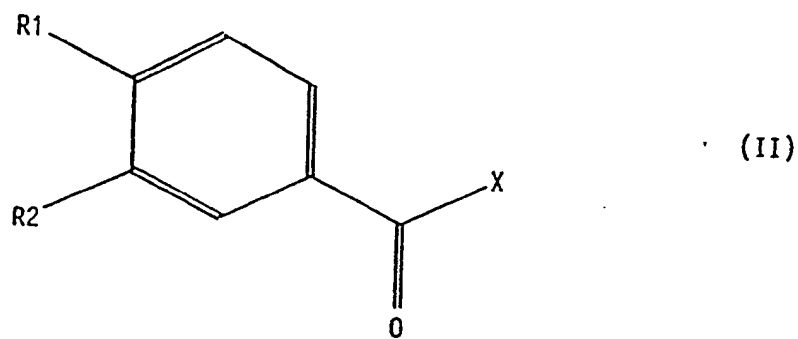
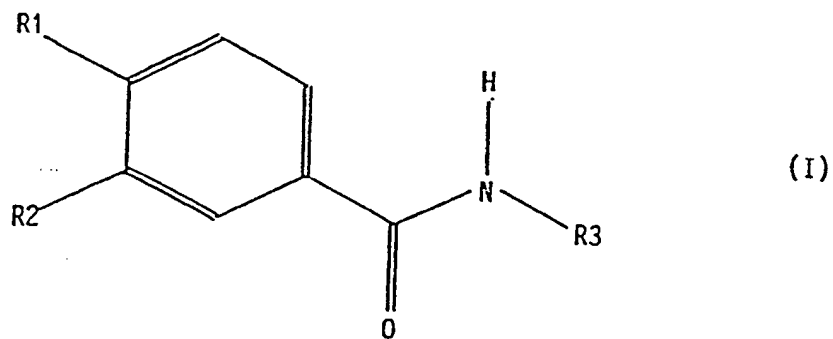
22. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1.

23. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

24. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

25. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.

FORMELBLATT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/02169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/75 A61K31/44 C07C235/56 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPG

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 120 352 (BASF AG) 3 October 1984 see table page 12-26, e.g. examples 86, 88, 98, 106,109,112,127,... ---	1-3,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 23, 6 June 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 197713n, Y. A. FIALKOV ET AL. 'Difluoromethoxy derivatives of benzoic acid and benzaldehyde' page 603 ; see abstract and RN 85684-63-5, 85684-60-2 & UKR. KHIM. ZH., vol.49, no.2, 1983 pages 187 - 189 --- -/--	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 1994

Date of mailing of the international search report

- 6. 12. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/02169

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 12961 (RHONE POULENC RORER) 5 August 1992 cited in the application see page 3, line 52 - page 4, line 12; claims; examples 5,6 ---	1-25
Y	EP,A,0 510 562 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 28 October 1992 see page 2, line 16 - line 36; examples 2,4,6-8, page 7 see page 2, line 52 - page 3, line 5 ---	1-25
A	EP,A,0 163 965 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 December 1985 see page 9, line 1 - line 25; claims; examples ---	1-25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 9, 29 April 1963, Columbus, Ohio, US; abstract no. 8944b/c, H. HAHN 'Fluorine-containing perhaloalkyl aryl ethers' see abstract and RN 1648-15-3 1542-78-5 & BER., vol.96, 1963 pages 48 - 55 ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 15, 11 April 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 131583p, S. KAZUMASA ET AL. 'Preparation of n-pyridyl-4-(benzyloxy)benzamides as cardiotonics' page 733 ; see abstract & JP,A,62 158 253 (KIRIN BREWERY CO.) ---	1-23
P,X	WO,A,93 25517 (CELLTECH) 23 December 1993 cited in the application see page 3, line 12 - line 30; claims 1,17,18 ---	1,22-24
P,X	WO,A,94 02465 (G. FENTON ET AL.) 3 February 1994 cited in the application see pages 19-22, compounds CF, DO, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DY; claims -----	1,5,6, 10,11, 15,17, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP 94/02169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0120352	03-10-84	DE-A- 3308239 CA-A- 1214780	13-09-84 02-12-86
WO-A-9212961	06-08-92	AU-A- 1188192 CZ-A- 9301528 EP-A- 0497564 EP-A- 0569414 HU-A- 64942 JP-T- 6504782 NZ-A- 241427	27-08-92 13-04-94 05-08-92 18-11-93 28-03-94 02-06-94 26-08-94
EP-A-0510562	28-10-92	AU-A- 1574892 WO-A- 9219602 EP-A- 0581805 JP-T- 6506674	21-12-92 12-11-92 09-02-94 28-07-94
EP-A-0163965	11-12-85	AU-B- 578947 AU-A- 4177585 CA-A- 1245651 IE-B- 58033 JP-B- 6002750 JP-A- 60246375 US-A- 4665074	10-11-88 14-11-85 29-11-88 16-06-93 12-01-94 06-12-85 12-05-87
JP-A-62158253	14-07-87	NONE	
WO-A-9325517	23-12-93	AU-B- 4347093 CA-A- 2114114 EP-A- 0607373 US-A- 5340827	04-01-94 23-12-93 27-07-94 23-08-94
WO-A-9402465	03-02-94	AU-B- 4717693	14-02-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02169

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D213/75 A61K31/44 C07C235/56 A61K31/165

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 120 352 (BASF AG) 3. Oktober 1984 siehe Tabelle Seite 12 - 26, e.g. Beispiele 86, 88, 98, 106, 109, 112, 127, ...	1-3,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 23, 6. Juni 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 197713n, Y. A. FIALKOV ET AL. 'Difluoromethoxy derivatives of benzoic acid and benzaldehyde' Seite 603 ; siehe Zusammenfassung und RN 85684-63-5, 85684-60-2 & UKR. KHIM. ZH., Bd.49, Nr.2, 1983 Seiten 187 - 189	1-3

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Dezember 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 6. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/02169

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,92 12961 (RHONE POULENC RORER) 5. August 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 52 - Seite 4, Zeile 12; Ansprüche; Beispiele 5,6 ---	1-25
Y	EP,A,0 510 562 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 28. Oktober 1992 siehe Seite 2, Zeile 16 - Zeile 36; Beispiele 2,4,6-8; Seite 7 siehe Seite 2, Zeile 52 - Seite 3, Zeile 5 ---	1-25
A	EP,A,0 163 965 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11. Dezember 1985 siehe Seite 9, Zeile 1 - Zeile 25; Ansprüche; Beispiele ---	1-25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 9, 29. April 1963, Columbus, Ohio, US; abstract no. 8944b/c, H. HAHN 'Fluorine-containing perhaloalkyl aryl ethers' siehe Zusammenfassung und RN 1648-15-3, 1542-78-5 & BER., Bd.96, 1963 Seiten 48 - 55 ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 15, 11. April 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 131583p, S. KAZUMASA ET AL. 'Preparation of n-pyridyl-4-(benzyloxy)benzamides as cardiotonics' Seite 733 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,62 158 253 (KIRIN BREWERY CO.) ---	1-23
P,X	WO,A,93 25517 (CELLTECH) 23. Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 12 - Zeile 30; Ansprüche 1,17,18 ---	1,22-24
P,X	WO,A,94 02465 (G. FENTON ET AL.) 3. Februar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seiten 19 - 22, Verbindungen CF, DO, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DY; Ansprüche -----	1,5,6, 10,11, 15,17, 22-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0120352	03-10-84	DE-A-	3308239	13-09-84
		CA-A-	1214780	02-12-86
WO-A-9212961	06-08-92	AU-A-	1188192	27-08-92
		CZ-A-	9301528	13-04-94
		EP-A-	0497564	05-08-92
		EP-A-	0569414	18-11-93
		HU-A-	64942	28-03-94
		JP-T-	6504782	02-06-94
		NZ-A-	241427	26-08-94
EP-A-0510562	28-10-92	AU-A-	1574892	21-12-92
		WO-A-	9219602	12-11-92
		EP-A-	0581805	09-02-94
		JP-T-	6506674	28-07-94
EP-A-0163965	11-12-85	AU-B-	578947	10-11-88
		AU-A-	4177585	14-11-85
		CA-A-	1245651	29-11-88
		IE-B-	58033	16-06-93
		JP-B-	6002750	12-01-94
		JP-A-	60246375	06-12-85
		US-A-	4665074	12-05-87
JP-A-62158253	14-07-87	KEINE		
WO-A-9325517	23-12-93	AU-B-	4347093	04-01-94
		CA-A-	2114114	23-12-93
		EP-A-	0607373	27-07-94
		US-A-	5340827	23-08-94
WO-A-9402465	03-02-94	AU-B-	4717693	14-02-94

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.